Münster 1937 No 7/2 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Der Einfluß einiger Purinkörper auf intermediäre Stoffwechselvorgänge.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster / Westf.

Vorgelegt von
Heinrich Weimer
(Medizinalprakt.)
aus Recklinghausen.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1935

Dekan: Prof. Dr. Jötten.

Referent: Prof. Dr. Freund.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

Über den Einfluß der drei Purinabkömmlinge Coffein, Theobromin und Theophyllin auf den Gewebsstoffwechsel, insbesondere auf den Kohlenhydratabbau in verschiedenen Geweben, wurden im hiesigen Institut eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse hier im Zusammenhang dargestellt werden sollen. Fischer[1]) untersuchte die Wirkung des Coffeins auf die Milchsäurebildung der Gewebe aus zugesetztem Glykogen und Glukose, und Becker[2]) dehnte diese Untersuchungen auf Theobromin und Theophyllin aus. Meister[3]) arbeitete über die Phosphorsäureesterbildung und -spaltung, Tetenberg[4]) über die Dehydrierungsvorgänge und Goldlücke[5]) über den Sauerstoffverbrauch der Gewebe unter der Einwirkung der genannten drei Purinabkömmlinge.

Die Untersuchungen wurden an überlebendem Gewebsbrei vorgenommen. Die Versuchsansätze blieben teilweise ohne Zusatz von Nährmaterial, z. T. wurden entsprechend den verschiedenen Versuchszwecken ausgewählte Zusätze beigegeben. Die zu den Experimenten verwendeten Organe, Zusätze und Konzentrationsreihen der Purine sind aus den Tabellen zu ersehen. Nähere Hinweise über die Versuchsmethodik finden sich in den angeführten Arbeiten und in den Arbeiten von Haarmann[6]).

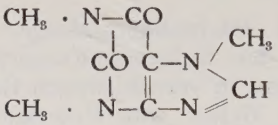
Die durchgeführten Untersuchungsreihen ergaben, daß die Purine durchaus nicht gleichartig wirken, sondern daß jedem der drei Stoffe je nach dem Organ und der Phase des Kohlenhydratabbaus, auf welche sie Einfluß nehmen, eine spezifische Wirkung zufällt. Dabei zeigen die Wirkungen der beiden isomeren Purinabkömmlinge Theobromin und Theophyllin, untereinander und mit dem Coffein in Vergleich gesetzt, oft erhebliche Unterschiede.

Die drei Purinderivate Coffein, Theobromin und Theophyllin leiten sich von dem von Emil Fischer so genannten Purinkern ab. Das Xanthin, ein 2,6 Dioxypurin, wird durch Methylierung zu Coffein bzw. Theobromin oder Theophyllin. Das Coffein ist

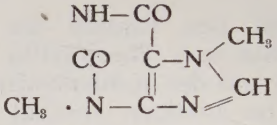
---

[1]) Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.
[2]) Becker: ebenda 1933.
[3]) Meister: ebenda 1934.
[4]) Tetenberg: ebenda 1933.
[5]) Goldlücke: ebenda 1934.
[6]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 142, 1932.

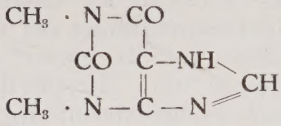
1,3,7 Trimethylxanthin, das Theobromin 3,7 Dimethylxanthin und das isomere Theophyllin 1,3 Dimethylxanthin. Die nachfolgenden Konstitutionsformeln geben einen Einblick in die nahen chemischen Beziehungen der drei Purine.



Coffein



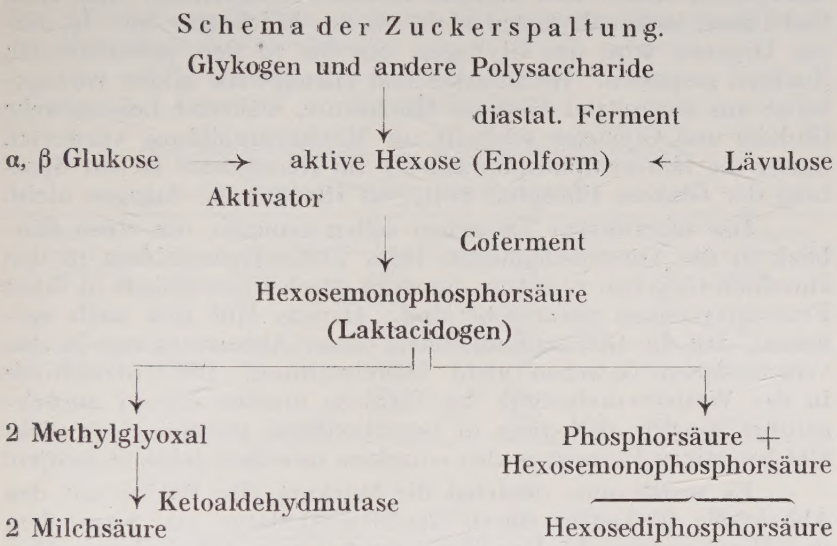
Theobromin



Theophyllin

Um die Wirkung pharmakologischer Stoffe auf den Kohlenhydratabbau in den verschiedenen Geweben zu verstehen, ist die Kenntnis des physiologischen Abbaus der Kohlenhydrate von Wichtigkeit. Der Abbau der Kohlenhydrate in lebendem Gewebe ist ein katalytischer Vorgang, der unter der Mitwirkung zahlreicher Fermente, die noch nicht alle bekannt sind, abläuft. Das Glykogen und andere Polysaccharide werden unter Einwirkung diastatischer Fermente über unbekannte Zwischenstufen bis zur Hexose aufgespalten. Es entsteht eine aktive, reaktionsfähige Hexose, die dem weiteren Abbau leichter zugänglich ist als z. B. einfache α, β Glukose. Diese muß erst durch ein aktivierendes Ferment in die aktive Hexose übergeführt werden. Die Lävulose steht der aktiven Form der Hexose schon viel näher. Die so entstandene Hexose geht nunmehr unter der Wirkung des sogenannten Coferments eine esterartige Verbindung mit Phosphorsäure ein, wodurch die weitere Aufspaltung vorbereitet wird. Es entsteht ein Hexosemonophosphorsäureester, der durch ein glykolytisches Ferment zum weiteren Abbau wieder gespalten wird. Die Phosphorsäure wird frei zu neuer Veresterung, die Hexose zerfällt sogleich über Methylglyoxalaldol zu zwei Molekülen Methylglyoxal. Diese werden durch ein spezifisches Ferment, die Ketoaldehydmutase, in Milchsäure übergeführt, welche wohl als Stabilisierungsprodukt der abgebauten Kohlenhydrate auf der Stufe der Stoffe mit drei Kohlenstoffatomen anzusehen ist. An der Milchsäure oder auch schon am Methylglyoxal setzt dann die oxydative Phase an, die wahrscheinlich über Brenztraubensäure zu Acetaldehyd und vom Acetaldehyd über Essigsäure zu Kohlensäure und Wasser führt. Nach diesem Schema, das im folgenden

noch einmal aufgezeichnet wird, vollzieht sich hauptsächlich der Kohlenhydratabbau im quergestreiften Muskel.



Die Energie für die Muskelzuckung und Muskelarbeit entstammt nach der heutigen Auffassung den anoxydativen Spaltungsvorgängen. Die Erholung des Muskels beruht auf der Fähigkeit zur Resynthese von Kohlenhydrat aus den Abbaustoffen, vor allem Milchsäure. Die für die Resynthese, also den Erholungsvorgang, notwendige Energie liegt in der oxydativen Phase des Stoffwechsels.

Der Kohlenhydratabbau und die Kohlenhydratverwertung sind nicht in allen Geweben gleichartig. Leber und Muskel z. B. bauen nicht nur Glykogen ab, sondern sind auch in hervorragendem Maße zur Glykogensynthese befähigt, während andere Gewebe diese Eigenschaft kaum besitzen. Leber und Muskel führen bei der Glykogenhydrolyse zu ganz verschiedenen Zwischenstufen, wie Haarmann[7]) feststellen konnte. Die Hydrolyseprodukte, die beim Glykogenabbau durch Muskelgewebe entstehen, führen, Muskelgewebe zugesetzt, zu vermehrter Milchsäurebildung, verhalten sich also wie zugesetztes Gykogen, während die Hydrolyseprodukte des Glykogens durch Lebergewebe im Muskelgewebe zu keiner gesteigerten Milchsäurebildung Anlaß geben, also zugesetzter Glukose gleichzusetzen sind. Der Skelettmuskel baut leicht

[7]) W. Haarmann: l. c.

Glykogen bis zur Milchsäure ab, der Herzmuskel nur in ganz geringem Umfang und unregelmäßig, die Niere ebenfalls nur in schwachem Maße. Alle anderen Gewebe, insbesondere auch Hirn und Leber, bauen Glykogen nicht bis zur Milchsäure ab. In diesen Organen wird das Glykogen nur bis zu den reduzierenden Zuckern gespalten. Herzmuskel und Hirngewebe bilden vorzugsweise aus zugesetzter Glukose Milchsäure, während Lebergewebe Glukose und Glykogen schlecht zur Milchsäurebildung verwertet, besser die Hexosediphosphorsäure[8]). Im Herzmuskel ist zur Spaltung der Glukose Phosphat nötig, im Hirngewebe dagegen nicht.

Die angeführten Tatsachen sollen genügen, um einen Einblick in die Verschiedenheiten beim Kohlenhydratabbau in den einzelnen Geweben zu geben, die wohl durch Unterschiede in ihren Fermentsystemen verursacht sind. Daraus läßt sich auch vermuten, daß die Giftempfindlichkeit dieser Abbauvorgänge in den verschiedenen Geweben nicht übereinstimmt. Die Unterschiede in der Weiterverarbeitung der Hexosen müssen darauf zurückgeführt werden, daß diese in verschiedenen, physiologisch nicht gleichwertigen Formen in den einzelnen Geweben gebildet werden.

Es wurde nun zunächst die Wirkung der Purine auf den Abbau des Glykogens durch Skelettmuskulatur von Kaninchen und Hund untersucht. Der Skelettmuskel baut das Glykogen über eine Reihe von Zwischenstufen reduzierender Zucker bis zur Milchsäure ab. Haarmann[8]) hatte in Bilanzversuchen festgestellt, daß die Milchsäurebildung mit dem Glykogenabbau nicht Schritt hält, wodurch es zu einer Anhäufung reduzierender Zukker kommt. In den Versuchen wurden daher die entstandene Milchsäure und die reduzierenden Zucker bestimmt, so daß aus der Menge der beiden Substanzen Schlüsse auf die Geschwindigkeit des Glykogenabbaus gezogen werden konnten. Die Versuche wurden mit löslicher Stärke angesetzt, die in der gleichen Weise wie Glykogen abgebaut wird. Die reduzierenden Zucker wurden als Hexose berechnet.

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, regen die drei Purine in starken Verdünnungen die Milchsäurebildung an und hemmen in hohen Konzentrationen. Das Maximum der Förderung liegt nicht einheitlich bei derselben Konzentration der drei Gifte und ist auch bei Verwendung der Muskulatur von verschiedenen Tieren verschieden. Die maximalen Steigerungen betragen beim Coffein in Versuch 1: 37 %, in Versuch 2: 23 % und in Versuch 3: 153 %, beim Theobromin 18 % bzw. 37 % bzw. 141 %, beim Theophyllin schließlich 34 % bzw. 57 % bzw. 140 %. Es kann also ge-

[8]) W. Haarmann: l. c.

sagt werden, daß die drei Purine annähernd in gleichem Umfang die Milchsäurebildung steigern, die optimale Konzentration aber bei allen drei Stoffen verschieden liegt und auch, wie sich aus den drei Versuchsergebnissen ablesen läßt, von der Empfindlichkeit des Versuchsmaterials abhängt.

Tabelle 1.

Milchsäurebildung: % vom Kontrollversuch.

Skelettmuskel: Stärkezusatz.

	Konzentr.	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Versuchstier
1	Coffein	137	119		105		80		70	Kanin.
2	„	97	101		113		123		50	„
3	„			89	100	211	253	165	6	Hund
1	Theobr.	104	98		118		113		101	Kanin.
2	„	114	137		124		114		80	„
3	„			82	153	241	105	111	12	Hund
1	Theoph.	97	100		94		134		83	Kanin.
2	„	157	137		97		92		46	„
3	„			95	170	182	240	220	89	Hund

Fischer[9]) stellte in seiner Arbeit fest, daß hohe Coffeinkonzentrationen die Milchsäurebildung hemmen. Becker[10]) konnte nachweisen, daß diese Hemmung auch bei hohen Konzentrationen von Theobromin und Theophyllin eintritt. Die Stärke der Hemmung ist bei den drei Purinen unterschiedlich. Im 1. Versuch hemmt das Coffein die Milchsäurebildung um 30 %, das Theophyllin um 17 %, während Theobromin keine Wirkung ausübt. In Versuch 2 vermindert das Coffein die Milchsäurebildung um 50 %, das Theobromin um 20 % und das Theophyllin um 54 %. Die entsprechenden Werte für den Versuch 3 sind: 94 %, 88 % und 11 %. Versuch 3 wurde mit Skelettmuskulatur vom Hund angestellt, die sich qualitativ wie Kaninchenmuskulatur verhält. Doch ist bei Hundemuskulatur das Theobromin dem Theophyllin an Giftigkeit stark überlegen, während die Verhältnisse bei Kaninchenmuskulatur umgekehrt liegen.

Interessant ist die Wirkung der Purine auf die Bildung der reduzierenden Zwischenkohlenhydrate in den oben dargestellten Versuchen. Diese sind in allen Fällen vermehrt, in denen die Milchsäurebildung unbeeinflußt blieb (s. Tab. 2). In den Fällen,

[9]) Fischer: l. c.

[10]) Becker: l. c

in denen die Milchsäurebildung gesteigert ist, sind die Zwischenkohlenhydrate entsprechend vermindert, teilweise auch vermehrt. Bei der höchsten Konzentration der Purine, bei der die Milchsäurebildung stark gehemmt ist, sind die reduzierenden Zwischenkohlenhydrate z. T. ganz beträchtlich vermehrt, aber nur bei Verwendung von Kaninchenmuskulatur. Beim Skelettmuskel vom Hund sind die Zwischenkohlenhydrate bei den höchsten Konzentrationen von Coffein leicht gesteigert, beim Theophyllin unbeeinflußt und beim Theobromin sogar gegenüber dem Kontrollversuch vermindert.

Bei Kaninchenmuskulatur ist die Summe aus Milchsäure und Glukose in den meisten Fällen höher als im Kontrollversuch, bei Hundemuskulatur ist sie bei den höchsten Coffein- und Theobromin- sowie den schwächsten Theobrominkonzentrationen bedeutend geringer als in den entsprechenden Kontrollversuchen. Ganz allgemein läßt sich aber sagen, daß die Summe aus Milchsäurebildung und Hexosezunahme in den meisten Fällen gegenüber dem Kontrollversuch erhöht ist. Das bedeutet, daß die Glykogenhydrolyse im Muskelgewebe unter dem Einfluß der Purine selbst bei den höchsten Konzentrationen beschleunigt verläuft. Grundsätzlich verhalten sich die drei Purine gleich.

Tabelle 2.

Hexosebildung: % vom Kontrollversuch.

Stärkezusatz.

Konzentr.	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Versuchstier u. Organ
Coffein	23	78		72		171		310	Kanin.
„	168	184		145		171		168	Skelettmuskulat.
„			103	103	66	94	98	113	Hund Skelettmuskulat.
„		58	78	83	93	93	73	58	Hund Leber
Theobr.	100	67		57		50		243	Kanin. Skelettmuskulat.
„	207	171		152		178		201	„
„			42	70	98	114	119	70	Hund Skelettmuskulat.
„		88	103	107	78	82	93	108	
Theoph.	105	105		94		56		170	Kanin. Skelettmuskulat.
„	145	145		158		132		191	„
„			96	73	94	67	80	97	Hund Skelettmuskulat.
„		83	93	134	126	130	103	103	Hund Leber

In der Leber ist der Ablauf der Glykogenspaltung ein anderer wie im Muskel. Die Glykogenhydrolyse führt hier nicht bis zur Milchsäure, sondern es entstehen reduzierende Kohlenhydrate, die sich wie α, β Glukose verhalten. Die durch die Leberfermente gebildeten Spaltprodukte des Glykogens werden in allen den Organen zur Milchsäurebildung verwendet, die auch Glukose zur Milchsäure abbauen. Im Muskelgewebe findet die Milchsäurebildung offenbar erst dann statt, wenn der aus der Leber kommende Blutzucker über Muskelglykogen in eine Form gebracht worden ist, die durch die Muskelfermente in Milchsäure übergeführt werden kann.

M. Becker[11]) benutzte zu ihren Versuchen Leber vom Hund. Die entstandenen reduzierenden Kohlenhydrate wurden wieder als Glukose berechnet. (Tab. 2). Die Versuchsanordnung ist in der Arbeit von M. Becker angegeben.

Die Purine wirken auf die Glykogenhydrolyse durch Lebergewebe in verschiedener Weise ein. In starken Verdünnungen hemmen alle drei Stoffe den Glykogenabbau, am stärksten das Coffein. Mit steigender Konzentration geht die Hemmung beim Theobromin und Theophyllin in eine Förderung über. Das Coffein hemmt bei allen Konzentrationen, am stärksten bei der niedrigsten und höchsten. Bei den mittleren Konzentrationen von 1.10^{-5}, 1.10^{-6} ist die Hemmung nur minimal. Das Theobromin verschlechtert ebenfalls die Stärkehydrolyse mit Ausnahme der Konzentration von 1.10^{-7} und 1.10^{-3}, wo wir leichte Förderungen finden. Das Theophyllin hemmt den Stärkeabbau in den niedrigsten Konzentrationen, läßt ihn in den höchsten Konzentrationen unbeeinflußt und fördert ihn beträchtlich in den mittleren, therapeutisch angewandten Verdünnungen.

Dazu ist zu bemerken, daß die Versuche unter Ausschluß von Sauerstoff stattgefunden haben, weshalb eine Oxydation der gebildeten Zucker als Fehlerquelle nicht in Betracht kommen kann, und daß außerdem die Milchsäurebildung in der Leber sehr gering ist. Es ergibt sich also der eigenartige Befund, daß das Coffein am Leberbrei die Glykogenolyse hemmt, während im lebenden Organismus eine Ausschüttung des Leberglykogens durch alle drei Purine eintritt. Die Purinwirkung auf den Kohlenhydratabbau in der Leber ist aber, wie die Versuche mit Splanchnicusdurchschneidungen zeigen, zentral bedingt und vom Nervensystem abhängig, während am Gewebsbrei der Zellstoffwechsel direkt beeinflußt wird. Bekanntlich liegen bei der Coffeinwirkung

---

[11]) Becker: l. c.

auf die Gefäßweite die Verhältnisse ähnlich. Einer gefäßverengernden zentralen Wirkung steht eine direkte Gefäßerweiterung am isolierten Gefäß gegenüber.

M. Becker untersuchte auch, ob die Stärkehydrolyse durch Pankreasamylase sich unter der Wirkung der Purine ändert. Es war durchaus denkbar, daß z. B. bei peroraler Verabreichung der Purine diese auf die Verdauungsfermente im hemmenden oder fördernden Sinne einwirkten. Die Versuchsanordnung ist in der Arbeit von M. Becker eingehend beschrieben. Es zeigte sich, daß der Einfluß der Purine auf die Stärkeverdauung durch Pankreasamylase nur gering ist. Alle drei Verbindungen wirken mäßig fördernd auf den Stärkeabbau ein.

Es war nunmehr von Bedeutung festzustellen, ob sich unter dem Einfluß der Purine auf frische Skelettmuskulatur, die man einerseits ohne Zusatz ließ, andererseits mit Glykogenzusatz versah, das Dehydrierungsvermögen oder der Sauerstoffverbrauch ändern. Nach den heute herrschenden Auffassungen schließen sich an die hydrolytischen Spaltungsvorgänge die beiden als oxydo-reduktive Prozesse bezeichneten Vorgänge der Dehydrierung und Oxydation an. Bei der Dehydrierung entstehen nach Aktivierung von Wasserstoffatomen und deren Abgabe an sogenannte Acceptorsubstanzen Verbindungen, die wasserstoffärmer und daher relativ sauerstoffreicher sind. Neben den hydrolytischen Spaltungen sind die Dehydrierungen diejenigen Intermediärreaktionen, welche das Nährmaterial der eigentlichen Oxydation zugänglich machen. Dehydrierungen und Oxydationen sind voneinander unabhängige, getrennte Zelleistungen, deren Selbständigkeit sich in ihrer völlig verschiedenen und oft diametral entgegengesetzten Empfindlichkeit Giften gegenüber äußert. (Vgl. Henkel)[12]).

Die vorliegenden Versuche wurden mit Gewebsbrei aus frischer Skelettmuskulatur vom Frosch angestellt. Es wurde das Dehydrierungsvermögen mit der Methylenblauentfärbungsmethode nach Thunberg geprüft. Die Gewebsdehydrasen aktivieren dabei den Wasserstoff der Nährstoffe, der vom Methylenblau unter Entfärbung aufgenommen wird. Die genaue Versuchsanordnung ist in der Arbeit von M. Kocks[13]) beschrieben.

---

[12]) Henkel: Inaugural-Diss., Münster 1935.

[13]) Kocks: ebenda 1933.

Tabelle 3.

Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch.

ohne-, Laktat- und Glykogenzusatz: Frosch, Skelettmuskel; Bernsteinsäure-, Hexosediphosphorsäure- und Glyzerinphosphorsäurezusatz: Kaninchen, ausgewaschener Skelettmuskel.

Konzentr.	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Zusatz
Coffein	108	101	91	88	76	66	63	60	ohne
„	112	104	97	83	72	63	58	54	Laktat
„	102	100	100	97	95	95	97	97	Glykogen
„	98	98	98	105	100	103	100	100	Bernsteinsäure
„	103	103	103	100	98	100	107	100	Hexosedi-
„	93	90	93	97	97	93	93	90	Glyzerin-
Theobr.	114	107	103	102	95	89	79	63	ohne
„	108	123	116	111	98	89	80	73	Laktat
„	98	98	103	106	103	98	98	95	Glykogen
„	97	97	97	86	93	97	97	97	Bernsteinsäure
„	100	100	106	109	103	100	103	106	Hexosedi-
„	92	100	100	103	103	103	100	98	Glyzerin-
Theoph.	97	97	93	93	98	94	94	93	ohne
„	82	105	102	102	98	98	91	102	Laktat
„	107	107	107	107	111	111	107	104	Glykogen
„	100	100	100	103	95	93	93	90	Bernsteinsäure
„	95	92	92	90	95	95	95	92	Hexosedi-
„	105	100	91	91	96	100	100	96	Glyzerin-

Es zeigte sich bei den Versuchen ohne Glykogenzusatz, bei denen also nur die im Gewebe präformiert enthaltenen Nährstoffe, d. h. Wasserstoffdonatoren, abgebaut wurden, daß die drei Purine die Dehydrierungsvorgänge ganz verschieden beeinflussen. Das Theophyllin ist vollkommen wirkungslos. Coffein und Theobromin erhöhen das Dehydrierungsvermögen in den höchsten Verdünnungen in mäßigem Umfange, während sie es in den höchsten Konzentrationen erheblich herabsetzen. Coffein ist giftiger als Theobromin. Der Indifferenzpunkt liegt beim Coffein bei einer Verdünnung von 1.10^{-9}, beim Theobromin erst bei 1.10^{-7} — 1.10^{-6}.

Beim Abbau zugesetzten Glykogens durch Froschmuskelgewebe wirken die drei Gifte auf das Dehydrierungsvermögen nicht ein. Höchstens kann man beim Theophyllin von einer leichten Förderung sprechen, wie aus der Tabelle 3 zu erkennen ist.

Anders ist das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs frischer Skelettmuskulatur, die mit Glykogen versetzt wurde, bei Gegenwart der Purine. Das Theophyllin steigert hier in allen Konzen-

trationen sehr stark. (Tab. 4.) Das Coffein steigert gleichfalls die Glykogenverbrennung mit Ausnahme der höchsten Konzentration von 1.10^{-3}. Coffein steht dem Theophyllin an Wirkungsstärke nach. Das Theobromin weicht in seiner Wirkung von den anderen beiden Purinen stark ab. Es hemmt den Sauerstoffverbrauch in den höheren Verdünnungen, am stärksten bei der Konzentration von 1.10^{-5}, bei welcher das Coffein maximal steigert. In den höheren Konzentrationen fördert Theobromin den Glykogenabbau, ganz besonders die Konzentration 1.10^{-3}, bei der Coffein seine stärkste Hemmung aufweist.

Tabelle 4.

O_2 : % vom Kontrollversuch.

Konzentr.	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Organ	Versuchstier	zusatz
Coffein	94	106	107	114	102	Skel. musk.	Frosch	ohne
„	142	137	205	216	99	„	„	Laktat
„	123	112	146	106	84	„	„	Glykogen
„	103	125	134	170	116	„	„	Hexose-diphos.
„	102	113	77	104	128	„ ausgew.	„	Bernsteins.
„	101	89	98	84	94	„	Meerschwein.	„
„	118	92	116	126	121	Leber	Hund	ohne
„	92	95	105	111	95	„	Meerschwein.	„
Theobr.	121	111	96	73	59	Skel. musk.	Frosch	ohne
„	113	132	115	87	161	„	„	Laktat
„	90	75	69	111	124	„	„	Glykogen
„	115	124	111	54	120	„	„	Hexose-diphos.
„	94	110	82	128	152	„ ausgew.	„	Bernsteins.
„	117	133	140	144	120	Leber	Hund	ohne
„	119	132	131	145	105	„	Kanin.	„
Theoph.	90	92	88	64	151	Skel. musk.	Frosch	ohne
„	123	144	108	85	198	„	„	Laktat
„	176	199	179	168	182	„	„	Glykogen
„	194	208	199	178	176	„	„	Hexose-diphos.
„	95	103	95	99	159	„ ausgew.	„	Bernsteins.
„	106	109	124	157	134	Leber	Hund	ohne
„	106	104	110	106	94	„	Meerschwein.	„
„	111	114	120	138	124	„	Kanin.	„

Die Sauerstoffzehrung frischer Skelettmuskulatur vom Frosch ohne Zusatz von Nährmaterial wird ebenfalls durch die Purine verändert. Alle drei Stoffe steigern den Sauerstoffverbrauch, aber nur bei bestimmten Konzentrationen. Das Maximum der Förderung liegt für Coffein bei der Konzentration 1.10^{-4}, für Theobromin bei 1.10^{-7} und für Theopyllin bei 1.10^{-3}. Die übrigen Konzentrationen lassen die Sauerstoffzehrung unbeeinflußt oder setzen sie erheblich herab. Beim Theobromin sinkt die Sauerstoffaufnahme mit steigender Konzentration. Die Grundwirkung des Theobromins ist eine Hemmung. Das Theophyllin vermindert den Sauerstoffverbrauch bei allen Konzentrationen, ausgenommen die höchste von 1.10^{-3}, bei der die Sauerstoffaufnahme um etwa 50 % erhöht wird.

Nach Meyerhofs Versuchen soll das Coffein die Muskelatmung anregen. Bei einer Konzentration von 0,15 % soll die Sauerstoffaufnahme um das Achtfache erhöht sein, und zwar durch Auslösung einer vermehrten Milchsäurebildung. In Goldlückes Versuchen konnte bei einer Coffeinkonzentration von 0,1 % nur eine geringfügige Steigerung der Muskelatmung festgestellt werden. Die erhöhte Sauerstoffzehrung durch Coffein kann auch nicht auf einer gesteigerten Milchsäurebildung beruhen; denn Fischer konnte, im Gegensatz zu Meyerhof, nachweisen, daß bei den in Frage kommenden Coffeinkonzentrationen die Milchsäurebildung im Muskel ganz erheblich herabgesetzt ist.

Es ist anzunehmen, daß die fördernde bzw. hemmende Wirkung der Purine auf die Dehydrierung und den Sauerstoffverbrauch, die wir in den oben angeführten Versuchen kennen lernten, auf einer vermehrten, bzw. verminderten Bereitstellung dehydrierbarer und verbrennbarer Spaltprodukte beruhte. Die Veränderungen des Sauerstoffverbrauchs und der Dehydrierung unter Glykogenzusatz können davon abhängen, in welcher Weise die Purine den Abbau der Milchsäure beeinflussen, was später besprochen werden soll.

Daß den Purinen ein Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch zukommt, ergibt sich auch aus den Versuchen an Lebergewebe, das an sich ein geringes Milchsäurebildungsvermögen besitzt. Der Gegensatz zwischen Muskel- und Leberstoffwechsel der Milchsäure gegenüber soll in den folgenden Abschnitten dargelegt werden.

Es wurden Versuche mit frischem Lebergewebe vom Hund, Kaninchen und Meerschweinchen angestellt. (Tab. 4.) Der Unterschied in der Sauerstoffzehrung gegenüber den Versuchen mit Muskelgewebe tritt deutlich zutage. Im Gegensatz zum Skelettmuskel, wo die hemmende Wirkung der Purine überwiegt, zeigt

sich bei Lebergewebe vornehmlich eine Förderung des Sauerstoffverbrauchs. Die optimale Wirkung liegt bei allen drei Stoffen einheitlich bei derselben Konzentration von 1.10^{-4}. Das Coffein wirkt schwächer als die beiden anderen Purine. Bei den Lebern artverschiedener Tiere bestehen in quantitativer Hinsicht Unterschiede, im übrigen verhalten sie sich aber gleichartig.

Wenn man die Wirkung der drei Purine auf die Sauerstoffzehrung von Muskel und Leber miteinander vergleicht, so zeigt sich, daß das Coffein bei beiden im gleichen Sinne wirkt, Theobromin und Theophyllin sich aber entgegengesetzt verhalten. Das sieht man z. B. deutlich beim Theophyllin, wo bei der Konzentration von 1.10^{-4} die Leberatmung maximal gesteigert, die Muskelatmung hingegen maximal gehemmt wird.

Während die bis jetzt besprochenen Versuche hauptsächlich den Abbau präformierten und zugesetzten Glykogens in Muskel und Leber unter gleichzeitiger Einwirkung der Purine zum Gegenstand hatten, behandeln die nächsten Versuche einige Abbauvorgänge vor allem im Skelettmuskel, die an niederen Abbaustufen der Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen und weniger ansetzen. Wenn die Zucker im Muskel bis zu Körpern mit 6 Kohlenstoffatomen abgebaut sind, tritt durch Fermentwirkung eine Veresterung mit Phosphorsäure ein. Es soll nun zunächst die Bildung solcher organischer Zuckerphosphorsäuren im Muskel und die Spaltung von zwei zugesetzten organischen Phosphorsäuren, der Hexosediphosphorsäure und der Glyzerinphosphorsäure, gemessen an der Abspaltung anorganischen Phosphats, in Muskel-, sowie, weniger ausführlich, in Leber- und Nierengewebe unter der Wirkung der drei Purine dargestellt und anschließend der Einfluß der drei Gifte auf die Dehydrierung dieser beiden Säuren sowie der Bernsteinsäure und Milchsäure im Muskel besprochen werden. Dann folgen die Ergebnisse der Versuche, welche über die Wirkung der Purine auf die Verbrennung der Hexosediphosphorsäure, Bernsteinsäure und Milchsäure im Muskel Aufschluß geben sollten.

Im überlebenden Gewebe überwiegt die Spaltung der organischen Zuckerphosphorsäuren über die Veresterung. Es wird also bei den Versuchen über die Bildung organischer Phosphorsäureester in jedem Falle das anorganische Phosphat zunehmen und so die Veresterung nicht in Erscheinung treten lassen. Will man die Wirkung der Phosphatesen, die die Aufgabe haben, den beim Glykogenabbau auftretenden Zucker mit Phosphorsäure zu verestern, sichtbar machen, dann muß man die Spaltung der Phosphatester verhindern. Das gelingt durch Zusatz von Fluorid,

Oxalat oder Citrat zu den Versuchsansätzen. Meister[14]) verwandte in seinen Versuchen Natriumcitrat in $^1/_{10}$ n Lösung, die er zu Kaninchenmuskel zusetzte.

Tabelle 5.

P-Abnahme : % vom Kontrollversuch.

Skelettmuskel, Kaninchen. Citratzusatz.

Konzentration	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	$1\,10^{-5}$	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	95	91	81	64	55	48
Theobromin	100	75	68	47	65	67
Theophyllin	99	98	103	48	94	65

Wie aus der Tabelle 5 zu erkennen ist, vermindern alle drei Purine die Menge der veresterten Phosphorsäure. Theophyllin wirkt am schwächsten, Theobromin am stärksten. Für Theobromin und Theophyllin liegt die maximal hemmende Wirkung auf die Phosphorylierung bei den mittleren Konzentrationen, für Coffein bei der höchsten Konzentration.

Mit dieser Verzögerung der Esterbildung durch die Purinkörper dürfte wohl die Hemmung der Milchsäurebildung aus Glykogen erklärt sein. Wenn auch die Esterspaltung wieder beschleunigt verläuft, wird trotzdem die Milchsäurebildung gehemmt sein, weil sie über die Phosphorsäureester als Zwischenstufe geht.

Die Spaltung der Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure wurde ebenfalls am Skelettmuskel vom Kaninchen untersucht. Dieser enthält eine Hexosediphosphatase, die 4 bis 5 mal stärker wirkt als die Glyzerinphosphatase.

Wie die Tabelle 6 zeigt, ist die Wirkung der Purine auf die Spaltung der Hexosediphosphorsäure eine verschiedene. Das Theophyllin hat keinen Einfluß auf die Phosphatabspaltung, Coffein und Theobromin beschleunigen sie ganz beträchtlich, wobei aber die Konzentrationsabhängigkeit der beiden Stoffe entgegengesetzt liegt. Die fördernde Wirkung nimmt beim Coffein mit der Verdünnung, beim Theobromin mit der Konzentration zu.

Die Versuche über die Glyzerinphosphatase ergeben eine andere Wirkungsweise der Purine (s. Tab. 6). Die Spaltung der Glyzerinphosphorsäure wird durch alle drei Gifte beschleunigt.

Daraus ist zu schließen, daß der Abbau der verschiedenen organischen Phosphorsäuren unter der Wirkung der Purine in der mannigfaltigsten Weise beeinflußt werden kann. Es ist des-

[14]) Meister: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

halb schwer, auf den physiologischen Kohlenhydratabbau daraus Schlüsse zu ziehen, während dies für die Beeinflussung der Phosphorsäureesterbildung durchaus möglich ist. Wie Tabelle 6 zu erkennen gibt, verhalten sich die Phosphatasen der Leber wieder anders wie die des Muskels. Die Unübersichtlichkeit der Verhältnisse bei der Phosphorsäureesterspaltung geht aber auch besonders daraus hervor, daß in jedem Organ offenbar verschiedene Phosphatasen für die gleiche organische Phosphorsäure wirksam sind; zumindest sind sie Giften gegenüber ganz verschieden empfindlich. Die Tabelle 6 gibt einen Einblick in das verschiedene Verhalten der untersuchten Phosphatasen für die beiden organischen Phosphorsäuren in Leber, Niere und Muskel unter der Wirkung der drei Purine.

Tabelle 6.

P-Abspaltung : % vom Kontrollversuch.

Konzentr.	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Organ	Versuchstier	zusatz
Coffein	130	143	123	114	113	109	Muskel	Kanin.	He.
„	142	155	179	182	167	148	„	„	Gly.
„	104	116	107	106	104	104	Niere	Hund	He.
„	111	117	111	107	108	100	„	Kalb	„
„	101	107	111	110	106	105	„	Hund	Gly.
„	95	117	127	127	105	95	„	Kalb	„
„	95	95	103	103	103	103	Leber	Hund	He.
„	100	100	167	170	163	100	„	„	Gly.
Theobr.	108	114	121	132	133	133	Muskel	Kanin.	He.
„	110	122	130	155	187	151	„	„	Gly.
„	107	111	114	115	112	105	Niere	Hund	He.
„	108	114	118	127	114	107	„	Kalb	„
„	99	100	104	102	100	57	„	Hund	Gly.
„	105	105	100	100	95	67	„	Kalb	„
„	103	103	103	83	103	103	Leber	Hund	He.
„	92	95	108	147	100	92	„	„	Gly.
Theoph.	100	102	102	103	102	102	Muskel	Kanin.	He.
„	106	117	123	133	155	181	„	„	Gly.
„	101	104	103	102	102	102	Niere	Hund	He.
„	100	100	103	100	100	100	„	Kalb	„
„	118	110	104	97	88	77	„	Hund	Gly.
„	132	122	112	108	99	88	„	Kalb	„
„	100	134	134	112	27	100	Leber	Hund	He.
„	41	53	65	76	14	53	„	„	Gly.

He. = Hexosediphosphorsäure.
Gly. = Glyzerinphosphorsäure.

Wenn der Abbau der Kohlenhydrate im Muskel bis zu Stoffen mit 6 und 3 Kohlenstoffatomen vorgeschritten ist, setzt der weitere Abbau durch Dehydrierung bzw. Oxydation an diesen Stoffen ein. Dabei unterliegen die Körper mit drei Kohlenstoffatomen vorzüglich der Oxydation.

Die Dehydrierung kann wahrscheinlich auch schon bei Stoffen mit 6 Kohlenstoffatomen einsetzen.

Es wurden einige Versuche angestellt, um die Wirkung der Purine auf solche Dehydrierungs- und Verbrennungsvorgänge im Muskel klarzustellen.

Die Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure, Glyzerinphosphorsäure und Bernsteinsäure, die auch in stark ausgewaschenem Muskelgewebe noch stattfindet, wurde an ausgewaschener Kaninchenmuskulatur untersucht (Tab. 3).

Es zeigte sich, daß die Dehydrierung dieser drei Säuren durch die Purine nicht beeinflußt wird.

Im Zusammenhang mit dem Glykogenabbau ist am wichtigsten das Schicksal der Milchsäure im Dehydrierungsversuch. Die Dehydrierung der Milchsäure wurde an Froschmuskulatur, die vorher nicht durch Auswaschen präpariert worden war, mit zugesetztem Laktat untersucht. Hierbei erwies sich nur das Theophyllin als wirkungslos. Allein die stärkste Theophyllinverdünnung hemmte die Dehydrierung der Milchsäure um 10%. Coffein und Theobromin wirkten gleichartig und in genau derselben Weise wie bei Verwendung von Froschmuskulatur ohne Zusatz: Sie beschleunigten die Dehydrierung in starken Verdünnungen und hemmten sie in höheren Konzentrationen.

Auch M. Kocks[15]) beobachtete bei ihren Coffeinversuchen eine Hemmung der Milchsäuredehydrierung durch hohe Konzentrationen und eine Beschleunigung bei hohen Verdünnungen. Kocks experimentierte vor allem mit Warmblütermuskulatur, bei der die optimal fördernde Wirkung bei höheren Konzentrationen liegt als bei Froschmuskulatur. Auch sind die Hemmungen der Milchsäuredehydrierung durch hohe Coffeinkonzentrationen bei Warmblütermuskulatur geringer als beim Froschmuskel.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure, wobei die drei Purine keinen Einfluß nehmen, wird bei der Verbrennung der Hexosediphosphorsäure durch die drei Gifte eine starke Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs verursacht (s. Tab. 4). Die Froschmuskulatur wurde zu diesen Versuchen nicht durch Auswaschen vorbereitet. Das Theophyllin steigert bei allen Konzentrationen die Sauerstoffzehrung

[15]) M. Kocks: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

um über 70 %. Theobromin und Coffein wirken ebenfalls fördernd auf den Sauerstoffverbrauch. Nur bei der Konzentration 1.10^{-4}, bei welcher Coffein maximal fördert, senkt das Theobromin die Sauerstoffaufnahme um beinahe 50 %.

Es ergibt sich also die Feststellung, daß unter der Purinwirkung keine Steigerung der Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphorsäure und keine Anregung der Dehydrierungen, aber eine enorme Steigerung des Sauerstoffverbrauchs eintritt. Es ist deshalb nicht anzunehmen, daß die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs in unserem Versuch eine primäre ist, bedingt durch direkte Oxydation der Hexosediphosphorsäure. Ob der Hexosediphosphorsäure etwa ein fördernder Einfluß auf die Oxydationen anderer Körper zukommt, ist bisher nicht bekannt.

Für die Untersuchungen über die Oxydation der Bernsteinsäure wurde ausgewaschene Froschmuskulatur benutzt. Weil durch das Auswaschen alle anderen Brennstoffe aus dem Muskel entfernt werden, fallen jetzt die Untersuchung störende Abbauvorgänge weg. Alle drei Purine zeigen als Grundwirkung eine Steigerung der Bernsteinsäureoxydation. Auffallend ist die Verminderung der Sauerstoffzehrung bei der Coffeinkonzentration 1.10^{-5}. Das Theophyllin ist weniger wirksam. Es regt nur bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} die Sauerstoffaufnahme an, und zwar maximal, ebenso wie Coffein und Theobromin. In den höheren Verdünnungen bestehen deutlichere Unterschiede in der Wirkungsstärke bei allen drei Stoffen (s. Tab. 4). Skelettmuskulatur vom Meerschweinchen reagiert anders wie Froschmuskel (s. Coffeinversuch in Tab. 4).

Für die Beurteilung des gesamten Kohlenhydrateabbaus ist die Kenntnis des Milchsäureabbaus wesentlich. Die Verbrennung der Milchsäure, die in der üblichen Weise durch Zusatz von Natriumlaktat zum Muskelbrei untersucht wurde (Tab. 4), wird durch alle drei Purine stark angeregt, am stärksten durch Coffein. Theobromin und Theophyllin wirken in gleicher Weise, indem die minimal steigernde Konzentration für beide Gifte bei 1.10^{-3} und die maximal hemmende einheitlich bei 1.10^{-4} liegt. Die höheren Verdünnungen des Theobromins und Theophyllins steigern den Sauerstoffverbrauch fast in gleichem Umfang. Die am meisten steigernde Konzentration von 1.10^{-4} beim Coffein ist für Theobromin und Theophyllin zugleich die am stärksten hemmende.

Ganz allgemein beschleunigen die drei Stoffe, besonders aber das Coffein, die Milchsäureverbrennung und sind durch das vermehrte Fortschaffen von Ermüdungsstoffen befähigt, der Muskelermüdung entgegen zu wirken. Auch beim Abbau der Milch-

säure zeigte sich die Selbständigkeit und verschiedene Giftempfindlichkeit der Oxydationen und Dehydrierungen. Wie oben ausgeführt wurde, wird die Dehydrierung der Milchsäure, im Gegensatz zur Oxydation, durch die Purine mehr oder weniger stark gehemmt.

Zusammenfassend läßt sich also die Einwirkung der Purine auf den Glykogenabbau im Muskel in folgender Weise darstellen: die Vermehrung des reduzierenden Zuckers beweist eine Steigerung des Glykogenabbaus unter der Wirkung der Purine. Dabei wirkt Coffein am stärksten und Theophyllin am schwächsten. Wird die Milchsäurebildung allein betrachtet, um dadurch einen Maßstab für die weitere Verwendung des aus dem Glykogenabbau entstandenen Zuckers zu gewinnen, so kann man sagen, daß niedrige Konzentrationen der Purine den Abbau bis zur Milchsäure begünstigen, während hohe Konzentrationen, vor allem des Coffeins, die Milchsäurebildung hemmen. Im gleichen Sinne zu bewerten ist der Verlauf der Dehydrierungen, bei denen niedrige Konzentrationen die Methylenblauentfärbung beschleunigen und hohe Konzentrationen sie verlangsamen. Da der weitere Abbau des Zuckers von der Veresterung mit Phosphorsäure abhängig ist, so war aus der Beeinflussung der Phosphatesenwirkung vielleicht ein Einblick in die feineren Einwirkungen der Purine auf den Zuckerabbau zu gewinnen. Leider sind die vorliegenden Versuche nur bei denjenigen Konzentrationen angestellt worden, die die Milchsäurebildung hemmen, und es fehlen Untersuchungen über den Einfluß stärkerer Verdünnungen, unter denen die Milchsäurebildung gefördert ist. Bei den stärksten untersuchten Verdünnungen ist die Phosphorylierung des Zuckers unbeeinflußt und bei steigender Konzentration — besonders deutlich beim Coffein — tritt eine hemmende Wirkung auf die Phosphorsäureesterbildung immer stärker hervor, ein Befund, welcher die bei den gleichen Konzentrationen einsetzende Hemmung der Milchsäurebildung trotz vermehrter Bereitstellung von Glukose voll erklärt. Daß die gebildete Milchsäure unter der Wirkung der Purine in erhöhtem Maße oxydiert wird, geht aus den Versuchen hervor, in denen durch Laktatzusatz die Verbrennung anderen Nährmaterials zurückgedrängt wird. Dies spricht dafür, daß unter der Wirkung der Purine die Oxydation der Milchsäure es ist, welche im wesentlichen zur Entgiftung der Milchsäure herangezogen wird.

Der in der Leber aus dem Glykogenabbau entstandene Zukker wird unter der Purinwirkung am Gewebsbrei vermindert. Hier liegen aber im lebenden Organismus andere Verhältnisse vor, weil hier durch zentral-nervöse Einflüsse die Glykogenausschüttung in der Leber gesteigert wird.

Der Glukoseabbau soll an solchen Organen verfolgt werden, die in ihrem Stoffwechsel nicht aus Glykogen, sondern aus Glukose ihren Energiebedarf bestreiten. Als Beispiele wurden Hirn- und Herzgewebe verwandt.

Der Abbaumechanismus für die Glukose ist in diesen beiden Organtypen verschieden, weshalb auch eine unterschiedliche Giftempfindlichkeit zu erwarten ist. Am Abbau der Glukose ist im allgemeinen Phosphat beteiligt. Während die Hexose, die bei der Hydrolyse des Glykogens durch die Gewebsamylase entsteht, direkt unter der Wirkung des Coferments mit Phosphorsäure zum Hexosephosphorsäureester zusammentreten kann, muß die zugesetzte Glukose erst durch einen besonderen Aktivator, die Hexokinase, in eine der Veresterung zugängliche Form übergeführt werden. Dieser Mechanismus findet sich im Herzmuskelgewebe. Im Hirngewebe, das sich hinsichtlich seines Glukoseabbaus wie Tumorgewebe verhält, ist Phosphat zum Abbau der Glukose nicht notwendig. Die Glukose wird auch im Hirngewebe nicht direkt gespalten. Sie muß ebenso wie im Herzmuskel in eine aktivierte, für den Abbau geeignete Form umgewandelt werden. Das geschieht durch ein besonderes Ferment, das Coferment T, das auch im Tumorgewebe in großer Menge zu finden ist.

Der Abbau der Glukose in Herz und Hirn wurde geprüft an der Menge der gebildeten Milchsäure, am Sauerstoffverbrauch und am Oxydierungsvermögen. Es sollen in dieser Reihenfolge die Versuchsergebnisse für die beiden Organe getrennt dargestellt werden.

Tabelle 7.

Milchsäurebildung: % vom Kontrollversuch.

Hund, Herz Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}
Coffein	131	117	120	80	79
„	102	97	95	109	34
„	101	104	135	98	71
„	102	135	90	90	64
Theobromin	105	93	92	93	90
„	95	97	95	85	84
„	100	131	141	100	98
„	110	137	152	208	150
Theophyllin	97	100	100	88	31
„	100	107	134	68	20
„	127	111	109	109	77
„	144	142	204	126	62

Die Tabelle 7 läßt erkennen, daß alle drei Purine in höheren Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskelgewebe hemmen, Theobromin weniger als Coffein und Theophyllin. In Versuch 4 ist die Milchsäurebildung durch Theobromin sogar gesteigert. Bei der Anwendung geringerer Konzentrationen geht fast in allen Versuchen die Hemmung der Milchsäurebildung in eine Förderung über, jedoch zeigen in dieser Hinsicht die Purine in den einzelnen Versuchen größere Unterschiede, (s. Tab. 7), die vielleicht darauf zurückzuführen sind, daß die Herzen von verschiedenen Kaninchen benutzt wurden.

Die Ergebnisse dieser Versuche stimmen mit den Feststellungen überein, die Fischer beim Coffein machen konnte. Fischer fand ebenfalls eine Hemmung des Glukoseabbaus durch höhere Coffeinkonzentrationen.

Die Oxydation der Glukose durch Herzmuskelgewebe wird bei Anwesenheit der Purine in den stärkeren, therapeutisch vor allem in Betracht kommenden Verdünnungen verschieden beeinflußt. Theophyllin und Theobromin hemmen die Glukoseoxydation, Coffein steigert sie, allerdings nicht erheblich. In den stärksten Verdünnungen wirkt in einigen Versuchen Coffein ebenfalls hemmend. In den höheren Konzentrationen beschleunigen Teobromin und Theophyllin die Glukoseoxydation stärker als Coffein.

Tabelle 8.

O_2: % vom Kontrollversuch. Herz: Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-7}	1.10^{-6}	$1\ 10^{-5}$	1.10^{-4}	1.10^{-3}	Versuchstier
Coffein	103	88	124	110	100	Rind
„	86	81	114	103	87	Hund
„	99	112	122	105	119	Pferd
Theobr.	82	65	76	104	110	Rind
„	86	76	91	98	107	Hund
„	88	82	90	96	134	Pferd
Theoph.	92	64	99	112	120	Rind
„	92	87	85	101	121	Hund
„	98	47	60	101	128	Pferd

Das Dehydrierungsvermögen des Herzmuskelgewebes bietet unter der Wirkung der Purine ein für jedes der drei Gifte spezifisches Verhalten. Coffein wirkt in allen Konzentrationen beschleunigend auf den Glukoseabbau. Die fördernde Wirkung geht der Konzentration parallel und erreicht ihren größten Wert von rund 90 % bei der höchsten Konzentration. Der Glukoseabbau ist

somit auf fast das Doppelte gestiegen. Die Wirkungskurve des Theophyllins ist der des Coffeins entgegengesetzt. In der höchsten Verdünnung ist der Glukoseabbau um 10% gesteigert. Er sinkt dann mit ansteigender Konzentration immer tiefer bis auf rund 60 %. Die Allgemeinwirkung des Theophyllins ist eine Hemmung. Das Theobromin wirkt, wie das Coffein, in erster Linie fördernd auf das Dehydrierungsvermögen des Herzmuskels. Nur bei den Konzentrationen von 1.10^{-10} und 1.10^{-5} ist es ohne Einfluß.

Tabelle 9.

Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch.
Kaninchen, Herz Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	109	115	128	139	156	169	175	189
Theobromin	97	147	145	141	145	105	118	149
Theophyllin	110	102	92	92	83	77	66	59

Zusammenfassend ergibt sich also für den Hexoseabbau im Herzmuskel, daß im ganzen die Purine in denjenigen Konzentrationen, in denen die Milchsäurebildung aus Glukose verringert ist, die Dehydrierungen bei Glukosezusatz beschleunigen. Die Oxydationen sind bei denjenigen Konzentrationen, die die Milchsäurebildung hemmen, gleichfalls herabgesetzt. Bei denjenigen Konzentrationen, bei denen die Milchsäurebildung aus Glukose gefördert ist, läßt sich eine Regel für die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs nicht ableiten.

Der Glukoseabbau durch Hirngewebe läßt eine andere Wirkungsweise der Purine erkennen wie beim Herzmuskel. Wir finden bei den höchsten Konzentrationen nur in wenigen Versuchen eine Hemmung der Milchsäurebildung, in einigen sogar eine Steigerung. Bei den stärkeren Verdünnungen ergeben nur einzelne Versuche eine vermehrte Milchsäurebildung, in den meisten Fällen bleibt sie unbeeinflußt. In der Reaktionsweise des Hirngewebes von verschiedenen Tieren treten auffällige Unterschiede hervor, wie die Tabelle 10 zeigt.

Tabelle 10.

Milchsäurebildung: % vom Kontrollversuch.

Hirn: Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-11}	1.10^{-9}	1.10^{-7}	1.10^{-5}	1.10^{-3}	Versuchstier
Coffein	106	119	178	166	114	Hund
„	113	158	121	113	106	„
„	130	93	95	95	97	„
„	103	139	114	112	—	„
„		96	94	104	59	Rind
Theobr.	104	99	99	102	106	Hund
„	99	98	100	89	71	„
„	92	94	91	95	81	„
„	104	118	112	85	87	„
„		105	104	100	77	Rind
Theoph.	99	123	163	152	106	Hund
„	109	107	94	95	70	„
„	101	98	95	94	50	„
„	97	96	99	94	89	„
„		99	100	96	98	Rind

Auch im Hirngewebe sinkt bei den höchsten Verdünnungen der drei Purine der Sauerstoffverbrauch (Tab. 11). Bei der nächst höheren Konzentration von 1.10^{-6} schnellt aber die Sauerstoffaufnahme wieder in die Höhe, um bei der Konzentration von 1.10^{-5} wieder stark zu sinken. Beim Theophyllin fällt der Sauerstoffverbrauch auch noch bei der Konzentration von 1.10^{-4}. In den höchsten Konzentrationen verbessern dann alle drei Purine die Sauerstoffaufnahme um rund 50 %. Die Wirkungskurve der drei Gifte ist also eine wellenförmige.

Tabelle 11.

O_2: % vom Kontrollversuch.

Hund, Hirn Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	62	119	94	113	148
Theobromin	84	112	82	107	152
Theophyllin	93	143	95	65	159

Wie beim Herzmuskelgewebe, so bewirkt auch beim Hirngewebe Coffein eine mit der Konzentration ansteigende Verbes-

serung der Dehydrierungsvorgänge beim Abbau der Glukose (Tab. 12). Das Theobromin jedoch wirkt entgegengesetzt wie beim Herzmuskel. Es verschlechtert in allen Konzentrationen den Glukoseabbau um rund 10 %. Eine gegensätzliche Wirkung in Bezug auf Herz- und Hirngewebe finden wir auch beim Theophyllin. Beim Herzmuskelgewebe überwog eine Hemmung der Glukosedehydrierung, im Hirngewebe sind die Dehydrierungsvorgänge beschleunigt, ausgenommen die stärkste Theophyllinverdünnung, bei welcher die Dehydrierung gehemmt wird.

Tabelle 12.

Dehydrierungsvermögen: % vom Kontrollversuch.

Kaninchen, Hirn Glukosezusatz.

Konzentration	1.10^{-10}	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}	1.10^{-4}	1.10^{-3}
Coffein	108	115	116	120	141	152	172	204
Theobromin	90	89	88	92	90	88	88	86
Theophyllin	76	95	128	130	130	128	120	120

Der Vergleich der Purinwirkung auf den Glukoseabbau im Hirn mit den Vorgängen am Herzen zeigt die grundsätzlich verschiedene Empfindlichkeit der beiden Abbauwege. Die Milchsäurebildung, deren Hemmung im Skelettmuskel mit einer gleichzeitigen Hemmung der Bildung organischer Phosphorsäuren in Zusammenhang gebracht werden konnte, ist bei den entsprechenden Konzentrationen auch beim Herzmuskel aus Glukose nachweisbar. Daß im Hirngewebe die Milchsäurebildung aus Glukose selbst durch hohe Konzentrationen nicht nennenswert gehemmt wird, wird dadurch verständlich, daß der Zwischenvorgang der Veresterung mit Phosphorsäure, der offenbar einen wesentlichen Angriffspunkt der Purine darstellt, im Zuckerabbau durch Hirn nicht stattfindet.

Zusammenfassung.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Einzelbefunde, die bei der Untersuchung der Purinwirkung auf verschiedene intermediäre Stoffwechselvorgänge vorliegen, zusammenzufassen. Hervorzuheben sind die großen Unterschiede, die trotz der geringfügigen Abweichung im chemischen Bau, in der Wirkung der drei untersuchten Stoffe auftreten. Die Wirkungsunterschiede sind z. T. quantitativer Art, zum anderen Teil aber auch in der Richtung verschieden. Wie bei allen Untersuchungen des Intermediärstoffwechsels tritt bei allen untersuchten Vorgängen die verschiedene Empfindlichkeit den Konzentrationsreihen der verwandten Stoffe gegenüber hervor. In keinem Falle kann man eine eindeutige Wirkungsrichtung, die oberhalb einer Schwellenkonzentration immer in der gleichen Weise in Erscheinung tritt, feststellen. Es ist deshalb schwierig, aus den am Gewebsstoffwechsel gewonnenen Ergebnissen Folgerungen auf die Wirkungen im Organismus zu ziehen. Bei den üblichen verwandten Gabengrößen von ¼—1 g läßt sich unter der Voraussetzung gleichmäßiger Verteilung im Körper errechnen, daß die therapeutisch wirksamen Konzentrationen etwa bei 1.10^{-5} liegen. Wie oben ausgeführt und am Ende der verschiedenen Abschnitte als Ergebnis zusammengefaßt wurde, ist dabei der Sauerstoffverbrauch im Muskel durch Coffein bei Zusatz von Laktat maximal gesteigert, die Milchsäurebildung gleichfalls gesteigert; im Herzen Sauerstoffverbrauch gesteigert, die Milchsäurebildung unbeeinflußt; im Hirn die Milchsäurebildung stark gesteigert und die Oxydation erhöht. Beim Theobromin und Theophyllin in den entsprechenden Konzentrationen fehlt an Herz und Hirn eine entsprechende Steigerung der Stoffwechselvorgänge und am Muskel ist sie weniger ausgesprochen. Es sei darauf hingewiesen, daß sowohl die zentral erregenden als auch die Herzwirkungen bei Coffein ausgesprochen sind, während sie den beiden anderen Purinen nur in geringem Maße zukommen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. Juli 1909 zu Recklinghausen geboren. In Gelsenkirchen besuchte ich die Oberrealschule und bestand dort 1929 die Reifeprüfung. Darauf wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und studierte in Münster, Wien und München.

Die medizinische Vorprüfung legte ich 1931 in Münster ab. Das medizinische Staatsexamen beendigte ich 1935, ebenfalls in Münster.